

Neue Erkenntnisse der Metastasenforschung

Die Evolution der Krebsstammzellen

Neue Erkenntnisse zur genetischen Vielfalt maligner Tumoren und ihrer Metastasen machen es immer schwerer zu glauben, dass man Krebs eines Tages dauerhaft besiegen kann.

Nach bisher gängiger Lehrmeinung sind nur entartete Stammzellen in der Lage, aus einem Primärtumor auszuwandern

die Waffe gegen sich selbst, Ulrike Meinhoff und Gudrun Ensslin erhängten sich.

Auch Zellen können eine Art Selbstmord begehen, nämlich immer dann, wenn ihre Kontrollmechanismen irreparable genetische Schäden erkennen. Dieser als „Apoptose“ bezeichnete Prozess geschieht täglich millionenfach in unserem Körper, ohne dass wir es bemerken. Er stellt die korrekte Weitergabe der Erbinformation nach einer Zellteilung sicher und wirkt der Entartung entgegen. Bei Krebszellen ist die Fähigkeit zur Apoptose in der Regel so stark gehemmt, dass sie auch mit massiven genetischen Schäden überleben können. Einer der vielen therapeutischen Ansätze besteht deshalb darin, ihnen die Fähigkeit zum „Selbstmord“ zurückzugeben.

gh

und sich in fernen Organen anzusiedeln. Deshalb setzen Onkologen wie im vorigen Beitrag geschildert darauf, diese „Wurzel allen Übels“ gezielt anzugreifen, um den Nachschub an frischen Krebszellen zu unterbinden und die Bildung von Metastasen zu verhindern.

Tierversuche – etwa beim aggressiven Bauchspeicheldrüsenkrebs – verliefen zunächst viel versprechend. Doch nun kehrt Ernüchterung ein: Die Stammzellen des Primärtumors finden sich in den Metastasen wieder, haben aber, wie es für

Krebszellen typisch ist, zahlreiche neue Mutationen angehäuft, so dass sie genetisch gesehen grundlegend anders sind. Schlimmer noch: Offenbar können sich entartete Stammzellen aus Pankreas- oder auch Mammakarzinomen bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auf den Weg machen, um wie die „Schläfer“ in

der Terrorisszuzene in fernen Geweben auf ihren Einsatz zu warten. Dies erklärt auch, warum Patientinnen, deren Mammakarzinom bereits sehr früh und als winziger Tumor entfernt wurde, manchmal noch nach mehr als zehn Jahren Fernmetastasen ausbilden. So schlimm es klingt: Brustkrebspatientinnen können nie sicher sein, dass sie geheilt sind. Selbst die Zellen des Primärtumors weisen hinsichtlich ihrer genetischen Defekte eine ungeahnte Vielfalt auf – beim Darmkrebs wurden bereits Hunderte unterschiedlicher Zelltypen gefunden – in ein- und demselben Patienten!

Tatsächlich wird die Entwicklung von Krebs auf der zellulären Ebene inzwischen weithin als ein Prozess im Sinne der Darwinschen Evolution angesehen. Einzelne genetisch verschiedene Zellen bewegen sich in einem komplexen *Micro-environment* und unterliegen dabei einer Art natürlicher Selektion – wie Lebewesen in ihrem jeweiligen Ökosystem. Sogenannte Treiber-Mutationen (*driver mutations*) bieten den Zellen dabei offenbar einen Überlebensvorteil. Treten sie in den zur

Selbsterneuerung fähigen Tumorstammzellen auf, so führen sie zu einer besonders raschen und weiten Verbreitung.

Dank großer Fortschritte in der DNA-Sequenzierungstechnologie kann man heute das komplette Genom von Tumoren und Metastasen sequenzieren, um der genetischen Vielfalt auf den Grund zu kommen. Professor

Mel Greaves vom *Institute of Cancer Research* in Sutton bei London glaubt, dass die unterschiedlichen Krebszellklone aus evolutionsbiologischer Perspektive das eigentliche Substrat für Krankheitsprogression, Rückfälle und Metastasierung sind.

Krebspatienten können auch nach Jahren nicht sicher sein.

Handy aufs Heft



Eine Langfassung dieses Beitrags können Sie aus der Trillium-Bibliothek auf Ihr Handy herunterladen.

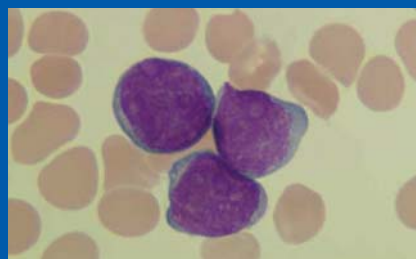
Um den abgebildeten Code zu entschlüsseln, benötigen Sie ein Smartphone mit Kamera und Internetzugang sowie ein Entschlüsselungsprogramm (für das iPhone kostenlos im Appstore, z. B. *QR App* oder *Barcode*; für andere Handies siehe reader.kaywa.com). Es geht ganz einfach: Programm öffnen, Code fotografieren, auf 'use' klicken, und schon werden Sie zur Trillium-Bibliothek weitergeleitet. Der geheimnisvolle Inhalt der schwarzen Flächen lautet: http://www.trillium.de/fileadmin/TR_Bibliothek/Gulden_e-Pub.pdf Weitere Informationen siehe Seite 134.

gh

Seine Arbeitsgruppe erforscht die genetische Vielfalt von Krebsstammzellen am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Diese eignet sich als Modellkrankheit besser als solide Tumoren, weil sich die Zellen relativ leicht auftrennen und analysieren lassen und weil darüberhinaus die Zahl genetischer Veränderungen in ihnen überschaubarer ist. Mit einer speziellen FISH-Technik (*Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung*) konnte die englische Forschergruppe unter dem Mikroskop in einzelnen leukämischen Zellen bis zu acht genetische Anomalien darstellen, die vor allem an der Regulation des Zellzyklus und der Zellreifung beteiligt sind.

Bei ALL-Kindern, die eine bestimmte Gründer-Mutation (siehe Kasten) aufwiesen, ließen sich anhand der Mutationsmuster regelrechte „Stammbäume der malignen Entartung“ aufstellen, wie es Evolutionsbiologen sonst mit Tier- und Pflanzengruppen machen. Die Stammbäume waren innerhalb jedes Patienten mehr oder weniger

Gründer-Mutationen



Die B-Vorläuferzellen der akuten lymphatischen Leukämie weisen als basale Gründer-Mutation eine Fusion der Gene ETV6 und RUNX1 auf. Sie entsteht vermutlich bereits im Mutterleib und gilt als auslösendes Ereignis der ALL bei Kindern. Nach der Geburt kommen drei bis sechs weitere Mutationen hinzu, bei denen sich vor allem die Anzahl von Genkopien sowie ganzen Chromosomen verändert.

stark verzweigt, und die Reihenfolge, in der die Mutationen auftraten, zeigte keine bevorzugte Ordnung.

Diese Analysen, so begrenzt und vorläufig sie auch immer sein mögen, stellen den ersten direkten Nachweis der genetischen Heterogenität von Krebsstammzellen innerhalb eines Patienten dar. Sollte sich der Befund auch bei anderen Leukämien und bei soliden Tumoren bestätigen, dann würde die erfolgreiche Bekämpfung von Krebsstammzellen wohl in weite Ferne rücken. Man muss nämlich davon ausgehen, dass sich die genetische Heterogenität auch auf die phänotypischen Eigenschaften der

Stammbäume der malignen Entartung

wichtige Eigenschaften wie Differenzierungsgrad, Präferenz für bestimmte körperspezifischen und vor allem die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten oder Bestrahlung beeinflusst. Mit einem Wort: Die modernen zielgerichteten Therapien (*targeted therapies*) mit ihren spezifischen Antikörpern und Enzymhemmstoffen könnten wahrscheinlich nicht einmal alle Stammzellen im selben Tumor angreifen, von der interindividuellen Vielfalt ganz zu schweigen.

Um in der Bildersprache von Krieg und Krebs zu bleiben, dürften sich also die wandelbaren Zellklone als schwer fassbare *moving targets* erweisen. Jeder einzelne von ihnen müsste womöglich mit einer anderen *targeted therapy* angegriffen werden, und die individualisierten Therapien, in die heute so große Hoffnungen gesetzt werden, wären heillos überfordert.

Noch komplexer wird das Bild durch neueste Befunde US-amerikanischer Stammzellforscher, die durchaus zu denen der englischen Kollegen passen: Sie stellen gar das gängige Modell infrage, wonach gesunde und entartete Stammzellen unver-

rückbar an der Spitze bestimmter zellulärer Hierarchien sitzen. Ihren experimentellen Befunden zufolge können sowohl normale Epithelzellen aus Brustgewebe als auch relativ weit differenzierte (und damit gut therapierbare) Krebszellen wieder Stammzelleigenschaften zurückgewinnen. Dies ist eine bittere Nachricht für alle, die darauf hofften, für eine endgültige Heilung nur einige wenige und nicht sämtliche Krebszellen im Körper zerstören zu müssen. Die Hoffnung auf deren natürliches Aussterben wäre trügerisch, wenn aus normalen Zellen jederzeit Krebsstammzellen entstehen könnten, so wie theoretisch aus jedem Bürger ein Bin Laden werden kann.

Die eingangs gestellte Frage, ob eine Auslöschung der „Basis“ von al Qaida im Hindukusch zum endgültigen Sieg im *War on Terrorism* führen würde, bleibt weiterhin offen. Aber die beschriebenen Analogien zur genetischen Evolution der Tumorstammzellen lassen Zweifel aufkommen. Erinnerungen an das Ende der RAF drängen sich auf, deren Auflösung erst 1998, also 21 Jahre nach dem Selbstmord ihrer Begründer, durch unbekannte Hintermänner erklärt wurde. Damals bestand aber al Qaida bereits seit über fünf Jahren, wie ihr erster Bombenanschlag auf das World Trade Center im Jahr 1993 belegt. Ob es in dieser Zeit Verbindungen zwischen verschiedenen Terrororganisationen gab, ist nicht bekannt. Jedenfalls endete der RAF-Brief mit einem Zitat von Rosa Luxemburg: „*Die Revolution sagt: ich war, ich bin, ich werde sein.*“ Dies könnte auch der Krebs sagen. 🌸



Josef Gulden
Mitglied der Redaktion